

遺伝性乳癌卵巣癌に対するリスク低減卵管卵巣摘出術の検討

渡邊憲和^{*,**}, 山口理紗子^{*}, 中村文洋^{*}, 堀川翔太^{*}, 伊藤友理^{*}, 奥井陽介^{*},
深瀬実加^{*}, 松川 淳^{*}, 榎 宏諭^{*}, 清野 学^{*,**}, 山内敬子^{*}, 星 優希^{**},
太田 剛^{*}, 河合賢朗^{*,**,*}, 永瀬 智^{*}

^{*}山形大学医学部産科婦人科学講座

^{**}山形大学医学部附属病院遺伝カウンセリング室

^{***}山形大学大学院医学系研究科医学専攻外科学第一講座
(令和6年9月10日受理)

抄 録

【目的】本邦では2020年に、遺伝性乳癌卵巣癌と診断された乳癌既発症者に対するリスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) が保険適用となった。当院において保険適用後に行われたRRSOの実際を明らかにすることを目的とした。

【方法】2021年4月から2024年3月の3年間に当院でRRSOを行った症例の診療録から後方視的に情報を収集した。各症例の病歴、家族歴、既往歴、手術内容、遺伝子変異、病理学的所見などについて検討した。

【結果】対象症例は18例で、年齢の中央値は47.5歳 (41-64) であった。18例のうち17例は乳癌の既往があったが、1例のみ乳癌の既往がないため自費でRRSOを行った。全ての症例で*BRCA1/2*の病的バリエーションが同定されており、*BRCA1*の病的バリエーションを認めたのが10例、*BRCA2*の病的バリエーションが8例であった。乳癌の既往のあった17例のうち、*BRCA1*病的バリエーション保持者10例では乳癌の初回手術時の年齢が中央値40歳 (34-51) で、RRSOまで中央値で7年 (0-19) が経過していた。一方*BRCA2*病的バリエーション保持者7例では乳癌の初回手術時の年齢が中央値46歳 (41-57) で、RRSOまで中央値2年 (0-7) であった。*BRCA2*病的バリエーション保持者のうち1例は乳癌の手術とRRSOを同時に行っていた。乳癌の既往のある17例のうち4例では乳癌の初回手術の前に*BRCA*遺伝学的検査が行われており、乳癌の治療と並行してRRSOが検討されていた。

【結論】*BRCA1*病的バリエーション保持者では、*BRCA2*病的バリエーション保持者と比較して乳癌の初回手術からRRSOまでの期間が長い症例が多かったが、*BRCA1*病的バリエーション保持者の方が若年で乳癌に罹患しやすいことを反映していると考えられた。乳癌の初回手術前から*BRCA*遺伝学的検査が行われている症例が複数あり、より早期からの遺伝カウンセリングの重要性が増している。

キーワード：遺伝性乳癌卵巣癌、BRCA、リスク低減卵管卵巣摘出術、遺伝カウンセリング

背 景

遺伝性乳癌卵巣癌 (Hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) は、狭義には*BRCA1*あるいは*BRCA2*の生殖細胞系列の病的バリエーションに起因する乳癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌等の関連癌の易罹患性症候群を指し、常染色体顕性遺伝形式を示す¹⁾。本邦で乳癌お

よび卵巣癌症例を対象に生殖細胞系列の病的バリエーションを調べた研究によれば、乳癌症例の2.71%に*BRCA1*病的バリエーションを、また1.45%に*BRCA2*病的バリエーションを認めており、卵巣癌症例においては8.3%に*BRCA1*の病的バリエーションを、3.5%に*BRCA2*の病的バリエーションを認めたと報告されている^{2), 3)}。すなわち、日本人における乳癌の4%程度、卵巣癌の11%程度は*BRCA*に生殖細胞系列の病的バリエーションを持っていると考えら

れ、HBOCは乳癌や卵巣癌の背景として無視できない割合を占める。

リスク低減卵管卵巣摘出術 (Risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) は、*BRCA*の病的バリエント保持者に対して、卵巣癌・卵管癌の発症を予防するために、癌発症前に卵管および卵巣を摘出するものである。*BRCA1*または*BRCA2*の病的バリエント保持者においては、RRSOを行うことによって有意に生存期間が延長することが³、meta-analysisによって示されている⁴。卵巣癌・卵管癌は早期発見が困難な悪性腫瘍であり、予防的手術であるRRSOはHBOC症例の予後改善において有用な手術と言える。本邦では2020年に、遺伝性乳癌卵巣癌と診断された乳癌既発症者に対するRRSOが保険適用となった。当院でも、RRSOが保険適用となってから手術症例を重ねているが、まだ全ての地域に普及しているとはいえず症例数が少ないため、適切に運用するためには経験した症例を詳細に検討し、実態を把握する必要がある。本研究では、当院でRRSOを行った症例の臨床的特徴や病理診断の結果、RRSOを行うまでの経過を明らかにすることを目的に検討を行った。

方 法

本研究は後方視的な観察研究である。2021年4月から2024年3月の3年間に当院でRRSOを行った症例の診療録から以下の情報を収集した。収集した情報は、年齢、妊娠出産歴、家族歴、既往歴、遺伝カウンセリングの時期と内容、*BRCA*バリエントの検査時期と結果、RRSOの手術内容、病理診断、RRSO前後の通院歴である。これらの情報をもとに、症例の臨床的特徴や病理診断結果について検討した。

当院でRRSOを行う手順は、以下の通りである。乳癌の既往のある患者や新規に乳癌と診断された患者で、*BRCA*遺伝学的検査の保険適用の条件に該当する患者には¹⁾、主治医による検査の説明または遺伝カウンセリングが行われた上で、本人の同意が得られれば*BRCA*遺伝学的検査を行う。また、HBOCの血縁者であり乳癌・卵巣癌・卵管癌未発症の女性が希望した場合には、遺伝カウンセリングを行った上で自費による*BRCA*遺伝学的検査を行う。検査の結果、*BRCA1/2*の病的バリエントが検出された場合は、遺伝カウンセリングを行い、HBOCであるという結果を開示し、RRSOなどについての情報提供を行う。患者がRRSOを希望する場合には、施設内の多職種カンファレンスで検討を行い、妥当と判断される場合にのみRRSO

を行う。カンファレンスでは、子宮全摘術の同時施行やリスク低減乳房切除術 (risk reducing mastectomy: RRM) についても検討される。RRSOを行った場合、摘出検体の病理学的診断はSEE-Fimプロトコルによって行われる⁵⁾。

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った (承認番号 2024-71)。研究目的、方法、個人情報保護に関する情報を山形大学医学部倫理委員会のホームページ上に公開し、研究対象者が参加を拒否する機会を設けた。

結 果

対象症例は18例で、年齢の中央値は47.5歳 (41-64) であった。18例のうち17例は乳癌の既往があったため保険適用でRRSOを行っていたが、1例のみ乳癌の既往がないため自費で手術を行った。全ての症例で*BRCA1/2*の病的バリエントが同定されており、*BRCA1*の病的バリエントを認めた症例が10例、*BRCA2*の病的バリエントが8例であった。家族歴として3度近親以内の乳癌、卵巣癌または膵癌があったのは15例であった。乳癌の既往のあった17例のうち、*BRCA1*病的バリエント保持者10例では乳癌の初回手術時の年齢が中央値40.5歳 (34-52)、*BRCA2*病的バリエント保持者7例では乳癌の初回手術時の年齢が中央値46歳 (41-57) であった。乳癌の治療開始前に*BRCA*の遺伝学的検査を行った症例は、17例のうち4例 (23.5%) であった (表1)。

RRSO施行時の状況として、*BRCA1*病的バリエント保持者10例では、初回の乳癌手術からRRSOまで中央値で7年 (0-17) が経過していた。一方、*BRCA2*病的バリエント保持者7例ではRRSOまで中央値2年 (0-7) であった。18例のうち16例 (88.9%) はRRSOを単独で行っていたが、1例 (5.6%) は子宮全摘術を、1例 (5.6%) は子宮全摘術と乳房切除を同時にしていた。術後の病理診断は全てSEE-Fimプロトコルに従って行われており、摘出標本に浸潤癌やSTIC (serous tubal intraepithelial carcinoma) は認めなかった (表2)。

全対象症例の乳癌初回手術、*BRCA*遺伝学検査、およびRRSO施行時の年齢を図1に示す。過去に乳癌の既往のあった患者が*BRCA*遺伝学的検査を受け、その後RRSOを行うという経過の症例が多かったが、乳癌に対する初回手術を行う前に*BRCA*の遺伝学的検査がすでに行われており、乳癌の初回治療と並行してRRSOを検討されている症例が4例 (症例4、5、8、

当院のリスク低減卵管卵巣摘出術

表 1 症例背景

	N=18
RRSOを行った時点の年齢（中央値、範囲）	47.5歳 (41-64)
<i>BRCA1</i> 病的バリエント保持者 (n=10)	46歳 (41-60)
<i>BRCA2</i> 病的バリエント保持者 (n=8)	49歳 (45-64)
分娩回数（中央値、範囲）	2 (0-4)
乳癌の既往 (n)	17 (94.4%)
乳癌の初発年齢（中央値、範囲） (n=17)	45 歳 (34-57)
<i>BRCA1</i> 病的バリエント保持者 (n=10)	40.5歳 (34-52)
<i>BRCA2</i> 病的バリエント保持者 (n=7)	46歳 (41-57)
3度近親以内の乳癌、卵巣癌または膵癌 (n, %)	15 (83.3%)
病的バリエントが検出された遺伝子 (n)	
<i>BRCA1</i>	10
<i>BRCA2</i>	8
乳癌の治療前に <i>BRCA</i> 遺伝学的検査を行った症例 (n, %) (n=17)	4 (23.5%)
RRMの実施 (n)	4 (22.2%)

表 2 RRSOの内容

	N=18
初回の乳癌手術からRRSOまでの年数（中央値、範囲） (n=17)	7年 (0-17)
<i>BRCA1</i> 病的バリエント保持者 (n=10)	7年 (0-17)
<i>BRCA2</i> 病的バリエント保持者 (n=7)	2年 (0-7)
RRSOの同時手術 (n, %)	
なし	16 (88.9%)
子宮全摘術	1 (5.6%)
子宮全摘術と乳房切除	1 (5.6%)
病理学的診断 (n, %)	
No malignancy	18 (100%)
STIC	0 (0%)

18) あった。そのうち 1 例（症例18）は、乳癌の初回手術と同時にRRSOを行った症例であった。

考 察

対象とした 3 年間に、当院では18例に対してRRSOが行われており、18例中17例に乳癌既往があった。乳癌の治療から数年以上経過してから*BRCA*遺伝学的検査を行った症例が過半数であったが、乳癌の初回手術の前に*BRCA*遺伝学的検査を行って、乳癌の治療の時点で既にRRSOが検討されている症例が増加傾向にあった。

当院の症例では、*BRCA1*病的バリエント保持者ではRRSOを行った年齢の中央値が46歳（41-60）で、初回の乳癌手術から中央値で 7 年（0-17）経過してい

た。一方、*BRCA2*病的バリエント保持者ではRRSOを行った年齢の中央値は49歳（41-60）で、初回の乳癌手術から中央値で 2 年（0-7）経過していた。NCCN（National Comprehensive Cancer Network）のガイドラインでは、*BRCA1*または*BRCA2*の病的バリエント保持者に対しては、35～40歳でのRRSOを推奨すると記載があり⁶⁾、当院でRRSOを行った年齢（中央値47.5歳）はこの推奨と比較すると遅い時期での手術と言える。しかし保険適用でRRSOおよび*BRCA*遺伝学的検査を行えるようになったのは2020年であり、いずれも普及の途上にあると考えられるため、今後はより若年でのRRSOが増加する可能性が考えられる。また、*BRCA2*病的バリエント保持者と比べて*BRCA1*病的バリエント保持者で初回の乳癌手術とRRSO施行時の年齢が若かったが、*BRCA1*病的バリエント保持者の方が、

より若年で乳癌に罹患しやすいことを反映していると考えられる⁷⁾。過去の研究でも乳癌の診断時年齢の平均は*BRCA1*病的バリエント保持者で42.5歳、*BRCA2*病的バリエント保持者で46.8歳と報告されている⁸⁾。

わが国からの他の報告では、2020年にRRSOが保険適用になって以降、RRSOが増加傾向にある⁹⁾。我々の検討では、RRSOに至る経過はさまざまであり、乳癌既往の症例が*BRCA*遺伝学的検査を受けてRRSOを行うという症例だけでなく、乳癌の初回手術の前に*BRCA*遺伝学的検査が行われる症例も少なくなかった。前者については、*BRCA*遺伝学的検査が2020年に保険適用となったため、乳癌既往の症例が検査の保険適用後にHBOCと診断されてRRSOを行ったという状況が多いと考えられた。後者については、全例が2020年の保険適用後に診断された乳癌であった。乳癌の治療前から*BRCA*遺伝学的検査を早期に行うことは、乳癌患者にとって早期にRRSOを選択できるという利点がある反面、乳癌の治療やそれに伴う生活の変化に加えて、遺伝学的情報による混乱や血縁者への対応の問題などが同時に生じる、という難点もある。このような症例に対応するためには丁寧な遺伝カウンセリングの重要性がますます高まると思われる。図1に示すように*BRCA*遺伝学的検査を行ってからRRSOまでの期間はほとんどの症例で短く、今後*BRCA*遺伝学的検査の普及に伴い、乳癌の診断・治療からRRSOまでの期間はさらに短くなると予想される。

本研究の長所は、地域医療の中で主に保険診療とし

て行われているRRSOの近年の実態を明らかにできたことである。一方、短所として症例数が少なく、統計学的解析はできなかった。今後さらに症例を蓄積し、多数例での検討が必要と考えられる。

本研究では、RRSOが保険適用となって以降の、当院におけるRRSOの実態を明らかにした。RRSOを行う根拠となる*BRCA*遺伝学的検査は、乳癌患者に対してより早期に行われる傾向があると考えられ、今後は乳癌発症後早期の、若年者のRRSOに対する診療が増加すると推測される。

参考文献

1. 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構：遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン2021年版。東京；金原出版，2021：22-91
2. Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, Kamatani Y, Takahashi A, Tamura C, et al. : Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. Nat Commun 2018; 9: 4083
3. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, et al. : Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget 2017; 8: 112258-112267
4. Eleje, GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO: Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with *BRCA1* or *BRCA2*

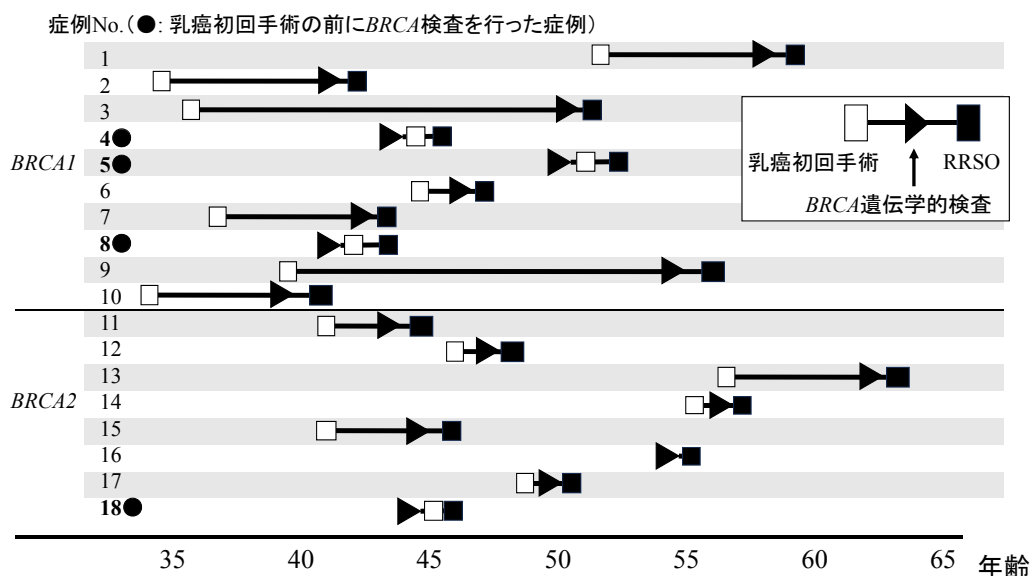


図1 症例経過

- mutations. Cochrane Database Syst Rev 2018; 8: Cd012464
5. Lee Y, Medeiros F, Kindelberger D, Callahan MJ, Muto MG, Crum CP: Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 1-7
6. Morgan, RJ Jr, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen LM, et al. : Ovarian Cancer, Version 1. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1134-1163
7. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. : Cancer Risks for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105: 812-822
8. van der Kolk DM, de Bock GH, Leegte BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, et al. : Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 643-651
9. Nagashima M, Ishikawa T, Asami Y, Hirose Y, Shimada K, Miyagami S, et al. : Risk-reducing salpingo-oophorectomy for Japanese women with hereditary breast and ovarian cancer: a single-institution 10-year experience. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53: 472-479

Three-year report of risk-reducing salpingo-oophorectomy performed at a single hospital

Norikazu Watanabe^{*,**}, Risako Yamaguchi^{*}, Fumihiro Nakamura^{*}, Shota Horikawa^{*},
Tomomichi Ito^{*}, Yosuke Okui^{*}, Mika Fukase^{*}, Jun Matsukawa^{*}, Hirotugu Sakaki^{*},
Manabu Seino^{*,**}, Keiko Yamanouchi^{*}, Yuki Hoshi^{**}, Tsuyoshi Ohta^{*},
Masaaki Kawai^{**,***}, Satoru Nagase^{*}

**Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Yamagata University*

***Yamagata University Hospital, Genetic counseling*

****Department of Surgery I, Yamagata University Graduate School of Medical Science*

ABSTRACT

[Objective] Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) has been covered by public medical insurance in Japan since 2020. This study examines the details of RRSO cases following insurance coverage.

[Methods] This was a retrospective, observational study. The medical records of women who underwent RRSO between April 2021 and March 2024 were analyzed.

[Results] The records of 18 eligible women were included in the study. Among these, 17 had a history of breast cancer. Ten women were positive for the *BRCA1* pathogenic variant, and eight for the *BRCA2* pathogenic variant. The median duration from the first breast cancer surgery to RRSO was 7 years among women with *BRCA1* variant and 2 years for those with *BRCA2* variant. Four women underwent *BRCA* genetic testing before their first breast cancer surgery.

[Conclusion] The duration from breast cancer diagnosis to RRSO was longer in women with the *BRCA1* variant compared to those with the *BRCA2* variant. This is because women with *BRCA1* variant usually develop breast cancer at a younger age than those with *BRCA2*. Some women were diagnosed with *BRCA* variants before their breast cancer surgery. This study underscores the importance of early genetic counseling for women with breast cancer.

Keywords: Hereditary breast and ovarian cancer, BRCA, Risk-reducing salpingo-oophorectomy, Genetic counseling